

Titre : Utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide en tant qu'actif anti-vieillissement de la peau.

- 5 La présente invention concerne l'utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide en tant qu'actif anti-vieillissement et restructurant de la peau.

Chez les Mammifères en général, particulièrement chez l'Homme, la peau est constituée de deux parties principales, à savoir une couche externe,
10 l'épiderme et une couche interne, le derme.

L'épiderme assure l'imperméabilité de la peau et sa résistance. Elle se renouvelle toutes les quatre semaines environ par l'élimination des cellules mortes superficielles. L'épiderme est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et
15 les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes dispersés dans un milieu complexe, appelé matrice extracellulaire, composée
20 principalement de fibres de collagène, d'élastine, d'acide hyaluronique et des protéoglycanes.

Le collagène représente le « ciment » du derme. Il donne à la peau solidité, résistance et en assure l'hydratation (donc sa souplesse). L'élastine apporte élasticité et tonicité. L'acide hyaluronique donne du volume et participe à
25 l'hydratation.

Au fil des jours, la peau vieillit ce qui se manifeste d'abord par l'apparition de ridules puis de rides notamment sur le visage et/ou par un affaissement de la peau.

Le vieillissement affecte d'abord l'épiderme dont l'épaisseur se réduit. Le
30 pouvoir de division cellulaire dans sa couche basale diminue et le temps de renouvellement de la couche cornée superficielle se rallonge.

La maturation de ces cellules est imparfaite et la kératinisation n'aboutit plus à créer une couche cornée régulière et homogène. On note concomitamment une désorganisation de la partie profonde de la peau, un ralentissement du renouvellement cellulaire ainsi qu'une diminution de la production de collagène et d'élastine.

Outre la cause chronobiologique du vieillissement, il existe également des causes dites externes telles que : le soleil, le tabac, le manque de sommeil, des régimes alimentaires déficients en vitamines.

On sait aussi que l'altération de la production hormonale (essentiellement les carences en oestrogènes) associées à la ménopause accentue le vieillissement cutané. Elle contribue à la diminution de collagène et d'élastine dans le derme et à l'amoindrissement du renouvellement des cellules de l'épiderme. La peau est ainsi moins souple, moins épaisse, avec une sensation de sécheresse et d'affaissement

Les éléments structurants de la peau (collagène, élastine, kératine) sont les premiers responsables de notre apparence. En effet, les modifications du taux d'élastine et des kératines ainsi que de la densité du réseau des collagènes sont responsables de la perte d'élasticité, des rides et de l'affaissement de la peau. C'est en partie sur eux qu'agissent les produits cosmétiques.

Depuis de nombreuses années, on connaît des produits cosmétiques pour combattre le vieillissement de la peau. Toutefois aucun n'est satisfaisant à ce jour.

Or de façon surprenante, les inventeurs ont découvert qu'un dérivé de biguanide, avantageusement la metformine, avait un effet anti-vieillessement et restructurant sur l'épiderme et le derme papillaire et donc sur la peau.

Des compositions pharmaceutiques à base de biguanides sont déjà connues. Elles sont utilisées sous forme orale dans le traitement de certaines formes de diabète, et principalement du diabète du type II non

insulino-dépendant, comme agents antihyperglycémiantes qui favorisent le retour à l'équilibre glycémique.

La metformine est le dérivé de biguanide le plus utilisé dans ce type de traitement.

- 5 Ce médicament est administré par voie orale sous forme de comprimés contenant 500, 850 mg ou 1 g de principe actif.

La posologie journalière est comprise entre 1 et 2 g.

- L'évaluation clinique de la metformine en phase I a montré l'absence de toxicité de la molécule étudiée aux doses hypoglycémiantes. La tolérance
10 au produit se révèle bonne, sa toxicité chronique quasi-nulle. Il n'y a pas de modification de la croissance ni du comportement des animaux; la formule sanguine, l'urémie et les fonctions hépatiques ne sont pas altérées.

- L'effet antihyperglycémique de la metformine serait dû d'une part à l'augmentation de l'activité de l'insuline endogène et d'autre part à l'action
15 de la metformine à travers des mécanismes indépendants de l'insuline. En effet, l'action de la metformine se traduit par la diminution de l'absorption intestinale du glucose, l'augmentation de l'absorption cellulaire du glucose sanguin et la diminution de la production du glucose par le foie (suppression de la néoglucogenèse) ainsi que la quantité d'insuline nécessaire pour
20 normaliser la glycémie. Ces effets résultent, en partie, du pouvoir de la metformine à amplifier l'action de l'insuline existante par une augmentation de l'activité de l'enzyme tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, ce qui déclenche la cascade de signalisation "post-récepteur".

- La metformine est également connue dans des compositions topiques pour
25 favoriser la cicatrisation et comme ayant une action angiogénique (FR 2 809 310).

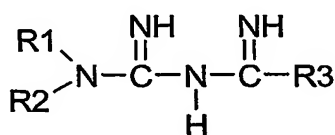
De plus, certains dérivés de biguanides sont également connus comme ayant une action anti-inflammatoire (US 4 163 800).

- 30 Toutefois, aucun de ces documents ne décrit ni ne suggère que les dérivés de biguanides, en particulier la metformine, ont une action cosmétique anti-vieillessement et restructurant de l'épiderme et du derme papillaire et que

l'utilisation de composition les comprenant permettent d'augmenter la production du collagène de type III dans le derme papillaire, de stimuler la prolifération des kératinocytes dans l'épiderme et/ou d'augmenter l'épaisseur de l'épiderme.

5

La présente invention concerne donc l'utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



10

(1)

dans laquelle :

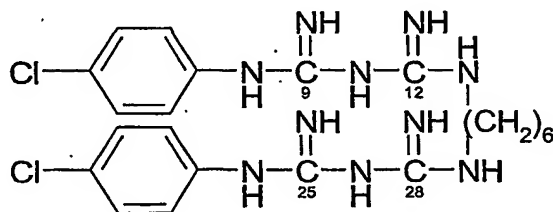
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇ pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

20 ou de son sel cosmétiquement acceptable

à l'exception du composé de formule



en tant qu'actif anti-vieillesse et restructurant de l'épiderme et du derme papillaire.

25

Par le terme de « groupe alkyle en C₁-C₇ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle en C₁-C₇, linéaire ou ramifié, comme par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle ainsi que leurs isomères.

- 5 Par le terme de « groupe cycloalkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbones, comme par exemple le groupe cyclohexanyle.

Par le terme de « hétérocycle », on entend au sens de la présente invention tout cycle contenant de 3 à 7 atomes, un ou plusieurs d'entre eux étant un

10 hétéroatome tel que par exemple l'atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, les autres étant des atomes de carbones.

Par le terme de « groupe alcényle en C₂-C₇ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alcényle en C₂-C₇, linéaire ou ramifié tel que les groupes vinyle ou allyle.

- 15 Par le terme de « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné tel que par exemple le groupe phényle, qui peut contenir un ou plusieurs substituants, comme par exemple, un groupe alkyle en C₁-C₇ tel que défini ci-dessus, un groupe alcényle en C₂-C₇ tel que défini ci-dessus, ou un halogène.

- 20 Par le terme de « groupe hétéroaryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné contenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que par exemple des atomes de soufre, d'azote ou d'oxygène, et pouvant porter un ou plusieurs substituants, comme par exemple, un groupe alkyle en C₁-C₇ tel que défini ci-dessus, un groupe alcényle en C₂-C₇ tel que défini ci-dessus, ou un halogène. Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, isoxazyle, pyridyle, pyrimidyle.

- Par le terme de « groupe alkylène en C₂-C₇ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkylène en C₂-C₇ tels que par exemple les
- 30 groupes éthylène, triméthylène, tétraméthylène ou pentaméthylène.

Par le terme « de sel cosmétiquement acceptable », on entend au sens de la présente invention tout sel préparé à partir de tout acide non toxique

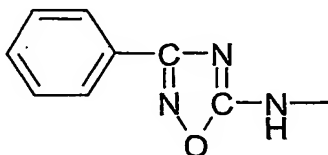
cosmétiquement acceptable, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent l'acide acétique, benzoïque, citrique, éthanesulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, bromhydrique, chlorydrique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, succinique, tartarique et paratoluènesulfonique. Avantageusement, on utilise l'acide chlorhydrique.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le dérivé de biguanide selon la présente invention est utilisé pour augmenter la production du collagène de type III dans le derme papillaire, pour stimuler la prolifération des kératinocytes dans l'épiderme et/ou pour augmenter l'épaisseur de l'épiderme.

De façon avantageuse, ce dérivé de biguanide a un effet tenseur et/ou raffermissant sur la peau.

Il est également utilisé pour prévenir, diminuer et/ou supprimer l'apparition de rides sur la peau.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le groupe R3 représente l'amine secondaire de formule suivante :



Dans un mode avantageux de réalisation de l'invention, le groupe R3 représente NH₂.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇.

Avantageusement, le dérivé de biguanide est la metformine, de façon encore plus avantageuse sous la forme d'un chlorhydrate.

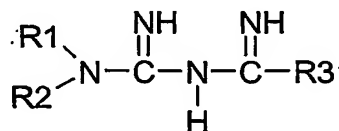
En particulier, le dérivé peut être présent sous la forme d'une composition cosmétique à usage local, avantageusement du type huile, crème, mousse, liniment, lotion, pommade, liquide, gel, lait ou « spray ». Les formes peuvent être à véhicule monophasique constituées d'un gel neutre
5 d'hydroxypropylcellulose ou d'un gel chargé formé de carboxyméthylcellulose de sodium. On peut également préparer des crèmes, formes à véhicule biphasique, comportant une phase hydrophile dispersée dans une phase lipophile.

Avantageusement, cette composition contient de 0,02 à 2% en poids du
10 dérivé de biguanide de formule générale I ou de son sel cosmétiquement acceptable et un excipient approprié. Ces excipients peuvent être choisis parmi des composés présentant une bonne compatibilité avec ce principe actif. Il s'agit par exemple des polymères hydrosolubles de type polymère naturel, tels les polysaccharides (gomme xanthane, gomme de caroube,
15 peptine...) ou polypeptides, des dérivés cellulosiques type méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose ou encore des polymères synthétiques, polaxamers, carbomers, PVA ou PVP.

Enfin, il est à la portée de tout homme de l'art d'ajouter dans cette composition cosmétique divers excipients type cosolvant comme l'éthanol,
20 le glycérol, l'alcool benzylique, des humectants (glycérol), des agents facilitant la diffusion (transcuroil, urée), ou encore des conservateurs antibactériens (p-hydroxybenzoate de méthyle à 0,15%). Elle peut également contenir des agents tensioactifs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, d'autres principes actifs conduisant à un effet
25 complémentaire ou éventuellement synergique, des oligo-éléments, des huiles essentielles, des parfums, des colorants, du collagène, des filtres chimiques ou minéraux, des agents hydratants ou des eaux thermales.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le dérivé de
30 biguanide ou son sel cosmétiquement acceptable est combiné avec au moins un autre principe actif.

La présente invention concerne également un procédé de traitement cosmétique du vieillissement de la peau par application d'une composition comprenant un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



5

(I)

dans laquelle :

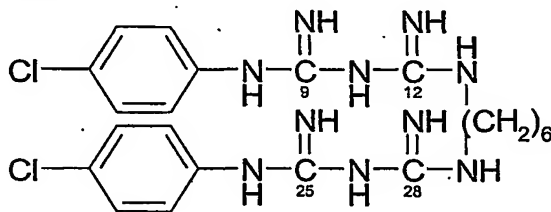
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇ pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

ou de son sel cosmétiquement acceptable

à l'exception du composé de formule



20 Les exemples ci-après de compositions selon l'invention et d'étude d'activité sont donnés à titre d'illustration et sans caractère limitatif.

EXEMPLES

25 Plusieurs formes pharmaceutiques ont été préparées sans agent conservateur. Les pourcentages sont exprimés en poids.

Exemple de formulation 1 :

Metformine : 1%.

Gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Klucel d'Aqualon type 99 MF EP) à

5 2,9% : complément à 100%.

Exemple de formulation 2 :

Metformine : 1%.

Gel chargé de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% :
complément à 100%.

10 **Exemple de formulation 3 :**

Metformine : 1% en poids par rapport à la phase lipophile.

Emulsion d'hydrocérine (excipient gras de chez Roc® contenant de la
vaseline, de l'huile de paraffine, des triglycérides, des éthers de
polyoxyéthylène et de la cérésine) à 33% (H/L) : complément à 100%.

15

**ETUDE DE L'ACTIVITE RESTRUCTURANTE ET ANTI-AGE D'UNE
POMMADE COMPRENANT LA METFORMINE.**

Cette étude a pour but d'évaluer l'activité restructurante et anti-âge d'une
20 pommade contenant de la metformine à 1 % (exemple de formulation 3) par
l'examen de la morphologie générale suite à la coloration panoptique et par
l'évaluation du nombre de kératinocytes en mitoses et de la densité du
collagène III par immunomarquages.

25 **Mode Opératoire**

Préparation des explants :

Sur une plastie cutanée mammaire, dégraissée, provenant d'une femme de
59 ans, 39 explants sont préparés et mis en survie en milieu de culture.

30 Ils sont répartis en 3 lots (pommade, excipient seul, témoin sans traitement)
de 12 explants et 1 lot de 3 explants.

Application des produits :

Les produits à tester (pommade et excipient seul) sont appliqués par voie topique sur les explants à raison de 4 mg par explant, pendant 10 jours, les lots non traités ne recevant aucun traitement.

5

Histologie :

Au temps T0, 3 explants sont prélevés et sont, soit fixés (Bouin ordinaire) soit congelés. Au temps J3, J5, J7 et J10, 3 explants de chaque lot sont prélevés et traités comme précédemment.

10

L'étude histologique est réalisée :

- sur coupes fixées en paraffine pour l'observation de la morphologie générale après coloration au trichrome de Masson,
- sur coupes congelées pour les immunomarquages suivants :

15

I. Immunomarquage de cellules en mitoses avec l'anticorps monoclonal anti-Ki 67 (clone 7B11) avec les noyaux contre-colorés à l'iodure de propidium.

II. Immunomarquage du collagène de type III avec l'anti-corps polyclonal anti-collagène III révélé en DAB (produit révélateur chromogène de l'immunomarquage).

20

Résultats**1. Morphologie générale :**

25 Les modifications de la structure cutanée ont été recherchées dans les différents compartiments, épiderme, jonction dermo-épidermique (JDE) et derme papillaire.

Les observations réalisées sur l'ensemble des explants montrent que
30 l'application de la pommade contenant la metformine induit une stimulation de la structure épidermique qui se traduit par une augmentation de son

épaisseur et par un relief plus important de la JDE. Cela représente une image de structure épidermique plus jeune. En effet, une nette réaction d'acanthose (augmentation de l'épaisseur de l'épiderme) épidermique avec une épaisseur jusqu'à 6 à 7 assises cellulaires est observée à partir de J5
5 de traitement pour le lot ayant reçu la pommade contenant la metformine. Il faut souligner que l'excipient seul ne manifeste aucun effet sur la structure cutanée des explants traités.

2. Index mitotiques des kératinocytes.

10

Les kératinocytes en mitoses, marqués par l'anti-Ki 67, ont été comptés sur toute la longueur de l'épiderme sur les coupes réalisées.

L'index mitotique, établi avec des valeurs obtenues, est deux fois plus
15 important à J5 dans les explants traités avec la pommade contenant la metformine par rapport aux explants témoins et traités avec l'excipient. D'autre part, les valeurs de l'index mitotique à J5 avaient augmenté de 25% dans les explants traités par rapport à celles mesurées à J3.

A J7 et à J10, cet index correspond aux valeurs normales pour des explants
20 à ce stade de survie.

Ces données indiquent clairement que l'application de la pommade contenant la metformine stimule la prolifération des kératinocytes, surtout après 5 jours de traitement. Cette observation est parfaitement en corrélation avec l'acanthose visualisée au même temps.

25

3. Densité du collagène de type III :

Le marquage du collagène de type III a permis d'examiner son expression dans le derme papillaire et le long de la JDE. Les résultats obtenus
30 montrent que déjà à J3, dans le lot d'explants ayant reçu la pommade contenant la metformine, le marquage du collagène est légèrement plus net

le long de la JDE par rapport à celui visualisé dans les explants non traités et traités avec l'excipient.

A J5 jusqu'à J10, le marquage dans le lot d'explants ayant reçu la pommade est plus net dans le derme papillaire et surtout le long de la JDE.

- 5 Ces résultats montrent que l'application de la pommade contenant la metformine induit une augmentation de l'expression du collagène de type III dans le derme papillaire et surtout le long de la JDE. Cette surexpression atteint son maximum à J7 et est encore bien présente à J10.

10 **Conclusion**

- L'application, sur des explants de peau humaine, de la pommade contenant la metformine à 1 % pendant 10 jours induit une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, phénomène plus visible après 5 jours de
15 traitement mais encore très nettement détectable à J7 et J10.

- Cette acanthose est confirmée pour une augmentation de l'index mitotique de kératinocytes qui donne à J5 pour la pommade des valeurs doubles de celles relevées avec le témoin et l'excipient et avec une augmentation de l'ordre d'environ 25 % par rapport à J3. Cet index revient, à J7 et J10, à des
20 valeurs normales.

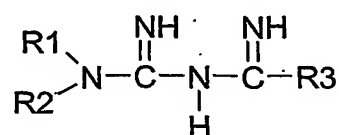
- La pommade contenant de la metformine induit également une augmentation de l'expression du collagène de type III dans le derme papillaire et le long de la JDE qui atteint son maximum à J7, et reste très visible à J10.

- 25 L'ensemble de ces observations traduit une stimulation de la structure épidermique ainsi que la restructuration de l'épiderme et du derme papillaire par la metformine. Ces types de modifications représentent des critères d'une peau plus jeune.

REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :

5



(I)

dans laquelle :

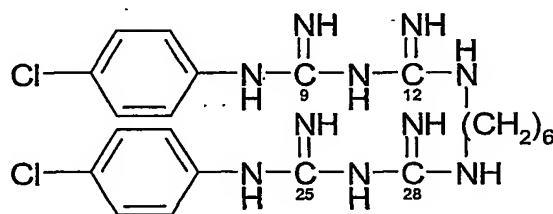
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre,
10 un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle,
un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe
aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇
pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

15 et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou
tertiaire

ou de son sel cosmétiquement acceptable

à l'exception du composé de formule



20 en tant qu'actif anti-vieillessement et restructurant de l'épiderme et du derme
papillaire.

2. Utilisation selon la revendication 1 pour augmenter la production
du collagène de type III dans le derme papillaire, pour stimuler la
prolifération des kératinocytes dans l'épiderme et/ou pour augmenter

25 l'épaisseur de l'épiderme.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour prévenir, diminuer et/ou supprimer l'apparition de rides sur la peau.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendication précédentes pour son effet tenseur et/ou raffermissant sur la peau.

5 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes
10 caractérisée en ce que le groupe R3 représente NH₂.

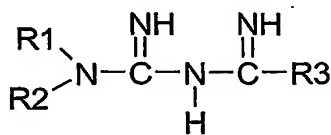
7. Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que le dérivé de biguanide est la metformine, avantageusement sous la forme d'un chlorhydrate.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes
15 prises séparément caractérisée en ce que le dérivé de biguanide se trouve sous la forme d'une composition cosmétique à usage local.

9. Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que la composition contient de 0,02 à 2% en poids du dérivé de biguanide ou de son sel cosmétiquement acceptable et un excipient approprié.

20 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le dérivé de biguanides ou son sel cosmétiquement acceptable est combiné avec au moins un autre principe actif.

11. Procédé de traitement cosmétique du vieillissement de la peau
25 par application d'une composition comprenant un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



(I)

30 dans laquelle :

les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

5 ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇ pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

ou de son sel cosmétiquement acceptable

10 à l'exception du composé de formule

